

Г. В. Адаменко

**ТРАНСФЕР ТЕХНОЛОГИЙ И МАСШТАБИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА
ПРОИЗВОДСТВА СПИРТСОДЕРЖАЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
ДЛЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ АНТИСЕПТИКИ****Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь**

Для трансфера технологии от разработки до производства пяти антисептических лекарственных средств (ЛС) на основе спирта этилового с бриллиантовым зелёным («Витасепт-СКЗ», «Витасепт-СКЗ-А»), хлоргексидина биглюконатом («Витасепт-СКО», «Витасепт-СКО-А»), йодом кристаллическим («Витасепт-СКИ») проведено масштабирование технологического процесса из лабораторных в опытно-промышленные условия. В рамках масштабирования изучали: возможность использования оборудования в лабораторных и промышленных условиях; изменение технологического процесса, выявление его критических точек. Масштабирование процесса позволило определить оптимальные параметры технологического процесса промышленного производства антисептических лекарственных средств: продолжительность смешивания, фильтрование спирта этилового, использование промышленного оборудования, автоматическая подача сырья и дозирование готовых продуктов, использование полимерных контейнеров. В результате разработана технологическая схема производства спиртосодержащих антисептических ЛС в промышленных условиях. Сравнение опытно-промышленных и лабораторных серий показало, что полученные ЛС соответствуют установленным критериям качества.

Ключевые слова: *антисептическое лекарственное средство, масштабирование, трансфер технологии.*

ВВЕДЕНИЕ

Трансфер технологии является важным этапом жизненного цикла лекарственного средства (ЛС). Цель трансфера технологии – воспроизведение ЛС и технологического процесса в промышленных условиях, определённых при фармацевтической разработке ЛС в условиях лаборатории [1, 2].

Трансфер технологий ЛС должен учитывать установленные и обоснованные требования к их безопасности, эффективности и качеству. Выполнение данных требований обеспечивается функционирующей на предприятии системой менеджмента качества. Операции технологического процесса должны осуществляться по чётко установленным процедурам и соответствовать требованиям надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice (GMP)), что позволяет постоянно производить и реализовывать продукцию с соответствующими показателями [1, 3–5].

Важным элементом трансфера технологии производства ЛС является масштабирование, которое представляет собой

увеличение объема серии от лабораторной до промышленной [6, 7].

В случае трансфера технологии антисептических лекарственных средств для наружного применения нужно учитывать в первую очередь особенности лекарственной формы. Антисептики для наружного применения чаще всего представлены жидкими лекарственными средствами. В качестве растворителя в производстве кожных антисептиков наиболее часто используются спирты, в частности спирт этиловый. Производство в промышленных условиях спиртовых растворов характеризуется схожестью технологических стадий: растворение, упаковка, маркировка. Однако каждая из этих стадий в технологии спиртовых растворов имеет свои особенности при переносе технологии от лабораторного к промышленному производству [8–10].

Цель настоящего исследования – провести масштабирование технологического процесса производства антисептических ЛС на основе спирта этилового с бриллиантовым зелёным («Витасепт-СКЗ», «Витасепт-СКЗ-А»), хлоргекси-

дина биглюконатом («Витасепт-СКО», «Витасепт-СКО-А»), йодом кристаллическим («Витасепт-СКИ») при переносе технологического процесса из лабораторных условий в условия промышленного производства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследований – ЛС на основе спирта этилового марки «Люкс» производства ОАО «Бобруйский завод биотехнологий» с бриллиантовым зелёным («Витасепт-СКЗ», «Витасепт-СКЗ-А»), хлоргексидина биглюконатом («Витасепт-СКО», «Витасепт-СКО-А»), йодом кристаллическим («Витасепт-СКИ») для профилактической антисептики, полученные в лабораторных и промышленных условиях. Предмет исследования – технологическая схема производства антисептических ЛС, критические технологические параметры при масштабировании технологического процесса. Для получения лабораторных серий ЛС на основе спирта этилового марки «Люкс» производства ОАО «Бобруйский завод биотехнологий» с бриллиантовым зелёным, йодом кристаллическим, хлоргексидина биглюконатом использовали оборудование, которое отличалось по производительности, обеспечивало получение ЛС в лабораторных условиях, позволяло спланировать и подобрать оборудование для промышленного производства. Далее в соответствии с требованиями GMP были получены опытно-промышленные серии ЛС.

В работе использовали следующее оборудование: весы электронные Scout Pro SPX 123, магнитную мешалку MM-01, спектрофотометр Specord 250, спектрофотометр Solar PV 1251 C, бюретки для титрования, прибор комбинированный «ТКА-ПКМ» (модель 60) термоанометр+ измеритель температуры и относительной влажности воздуха, рециркулятор РВБУ «Витязь».

В работе использовали фармацевтические субстанции, соответствующие требованиям нормативных документов (НД): спирт этиловый соответствовал требованиям СТБ 1334–2003, краситель бриллиантовый зелёный – НД РБ 0384С–2008, йод кристаллический – НД РБ 0492С–2006, хлоргексидина биглюконат – НД РБ 8293-2016.

Трансфер технологии из лаборатории на опытно-промышленный участок цеха производства ЛС предполагал передачу технологии и информации в ОАО «Бобруйский завод биотехнологий». ЛС были наработаны по 3 серии растворов в разных количествах (3 л – лабораторная серия, 100 л – опытно-промышленная серия). Из каждой серии были отобраны образцы по 1 л для исследования. Описание, плотность, подлинность, объём содержимого определяли согласно Государственной фармакопее Республики Беларусь [11], содержание спирта этилового – пикнометрическим, хлоргексидина биглюконата – спектрофотометрическим методом [11], бриллиантового зелёного и йода кристаллического – титриметрическим методом [12].

В процессе масштабирования проводили контроль образцов ЛС по показателям качества в соответствии с ФСП (проектом ФСП). Результаты обрабатывали статистически. Распределение исследуемых признаков оценивали при помощи критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения использовали как параметрические (критерий Стьюдента), так и непараметрические (критерий Вилкоксона-Манна-Уитни) методы. Статистическая мощность рассчитывалась при помощи симуляционного исследования. Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В лабораторных условиях в соответствии с разработанными технологическими схемами производства антисептических ЛС [13–15] получены лабораторные образцы (3 серии по 3 л) пяти лекарственных спиртосодержащих антисептических средств: «Витасепт-СКЗ», «Витасепт-СКЗ-А», «Витасепт-СКИ», «Витасепт-СКО» и «Витасепт-СКО-А».

Масштабирование производственного процесса потребовало соответствующего аппаратного оснащения. Используемая для лабораторного изготовления антисептических лекарственных средств магнитная мешалка не позволяла осуществлять перемешивание большого объёма компонентов (опытно-промышленная – 100 л; промышленная серия – 1000 л). Поэтому для промышленных условий нами рекомендован смеситель, позволяющий осуществить растворение и перемешивание

антисептических ЛС. Насосы и дозаторы для промышленного производства подобраны также необходимой производительности (таблица 1).

Определено время перемешивания компонентов в смесителе с помощью перемешивающего устройства. Добавлена стадия фильтрования спирта этилового. Порядок введения ингредиентов в раствор изменился. Изменение технологического процесса в связи с увеличением объёмов серий и аппаратурной схемы приведено в таблице 2.

На каждой стадии технологического процесса изготовления антисептических ЛС определены критические технологические точки в лабораторных условиях. На стадии вспомогательных работ – это микроклимат лаборатории (влажность; температура, чистота, и скорость движения воздуха); качество обработки стеклянных контейнеров; качество воды очищенной; объемная доля спирта этилового марки «Люкс»; качество фармацевтических субстанций бриллиантового зеленого, йода кристаллического, хлоргексидина биглю-

коната (дезина). На стадии технологического процесса: объемная доля спирта этилового 72,0 об/об %; температура смесителя, точность дозирования активных фармацевтических ингредиентов, отсутствие видимых механических включений. Стадия стандартизации – методика выполнения химического контроля (качественного и количественного) и методика выполнения микробиологического контроля. Контрольные точки технологического процесса получения антисептических ЛС, установленные в лабораторных условиях, приведены в таблице 3.

Изменение технологического процесса и аппаратурной схемы производства антисептических ЛС повлекло за собой изменение контрольных точек промышленного производства антисептических ЛС. Так, на этапе вспомогательных работ дополнительно осуществляется контроль качества приготовления дезинфицирующих и моющих растворов. Вспомогательные и производственные помещения относятся к С и D классам чистоты (таблица 4).

Таблица 1. – Сравнительная характеристика оборудования, используемого в лабораторных и опытно-промышленных (промышленных) условиях при получении спиртосодержащих антисептических ЛС

Стадия технологического процесса	Лабораторная серия	Опытно-промышленная (промышленная) серия
Взвешивание, отмеривание и загрузка компонентов	Загрузочная ёмкость – стеклянная колба (реактор). Используемое оборудование: – мерные цилиндры вместимостью от 25 мл до 1 л, – весы электронные Scout Pro SPX 123, – аквадистиллятор ДЭ-25.	Загрузочная ёмкость – бункер (смеситель) СМ-1,6, V – 2,5 м ³ , Р раб. – 0,3 МПа. Используемое оборудование: – мерник технический спирта этилового К7-ВМА (класс 1), закачивание и выкачивание насосом, – насос ОНЦ/ХМ/3,5/20С0.75/3000 ВЗР для перекачивания спирта этилового, – мембранный фильтр, ЭПМ.К-045/020-Д-750М, давление жидкости от 0,04 до 0,3 МПа (0,4–3,0 кгс/см ²), – сборник воды очищенной V – 0,6 м ³ , – счётчик воды очищенной «Струмень» СВ-25, – аквадистиллятор ДЭ-25, – весы лабораторные ВЛР-1.
Смешивание компонентов	Магнитная мешалка ММ-01.	Смеситель СМ-1,6, V – 2,5 м ³ , Р раб. – 0,3 МПа.
Дозирование	Мерные цилиндры вместимостью 1 л.	Насос ОНЦ/ХМ/3,5/20С0.75/3000 ВЗР для перекачивания готового средства в дозатор. Дозатор легкотекучих жидкостей ТБ016-01.
Упаковка	Стеклянные контейнеры вместимостью 1 л, для средства «Витасепт-СКИ» контейнер из цветного стекла, для остальных средств – из бесцветного стекла.	Полимерные контейнеры (материал HDPE) в комплекте с крышкой, вместимостью 1 л.

Таблица 2. – Изменение технологического процесса при переходе от лабораторных серий к опытно-промышленным (промышленным) сериям при получении спиртосодержащих антисептических ЛС

Стадия технологического процесса	Лабораторная серия	Опытно-промышленная (промышленная) серия
Взвешивание, отмеривание и загрузка компонентов	Объём серии – 3 л.	Объём серии – 100 (1000) л Частичная автоматизация производства (автоматическая подача воды очищенной, спирта этилового). Подача жидкости – перекачивание из технологической ёмкости.
Фильтрация спирта этилового	Нет.	Через мембранный фильтр, ЭПМ.К-045/020-Д-750М, давление жидкости от 0,04 до 0,3 МПа (0,4–3,0 кгс/см ²).
Порядок смешивания компонентов	В начале в колбу вносится фармацевтическая субстанция, затем добавляют спирт этиловый.	Автоматическая подача воды очищенной и спирта этилового одновременно, затем добавляют фармацевтические субстанции в смеситель.
Время смешивания компонентов	«Витасепт-СКЗ», «Витасепт-СКЗ-А» – 0,5 мин; «Витасепт-СКО», «Витасепт-СКО-А» – 1 мин; «Витасепт-СКИ» – 1,5 мин.	«Витасепт-СКЗ», «Витасепт-СКЗ-А» – 10 минут; «Витасепт-СКО», «Витасепт-СКО-А» – 30 минут; «Витасепт-СКИ» – 45 минут.
Дозирование	Мерные цилиндры вместимостью 1 л.	Автоматизация производства. Дозатор легкотекучих жидкостей ТБ016-01. Время дозирования одной упаковки раствора составляет 1 мин.
Упаковка	Осуществляется резиновыми пробками с полиэтиленовыми прокладками.	Укупорка герметичными полимерными крышками. Аппаратчик укупоривает каждый контейнер.

В технологическом процессе контролируется точность и правильность работы технологического оборудования. При отмеривании спирта этилового, которое осуществляется мерником 1-го класса, контролируют количество спирта на одну загрузку. Из мерника спирт этиловый насосом через мембранный фильтр перекачивается в смеситель для приготовления раствора антисептика, при этом осуществляется контроль работы насоса и мембранного фильтра. Вода очищенная из сборника подаётся через счётчик воды в смеситель для приготовления раствора антисептика, осуществляется контроль работы счётчика. По окончании перемешивания отбирается проба полученного антисептического средства для проведения анализа на соответствие требованиям фармакопейной статьи производителя (ФСП) или проекта ФСП.

Продукция после перемешивания в

смесителе маркируется идентификационной этикеткой. При положительном результате каждая серия полученного антисептического ЛС из смесителя при помощи насоса поступает в дозатор для фасовки в контейнеры. Наполненные антисептическим ЛС контейнеры устанавливают на стол, где аппаратчик укупоривает каждый контейнер. Контролируется правильность работы дозирующего устройства и герметичность упаковки контейнеров. Мастер и контролирующее лицо с периодичностью 2 раза в смену проверяют качество упаковки. Далее контейнеры упаковываются в транспортную тару: в термоусадочную плёнку в термоусадочном упаковочном аппарате или ящик из гофрированного картона. Ящик из гофрированного картона обклеивается липкой лентой. На каждую единицу групповой тары наклеивается этикетка с указанием количества единиц потребительской тары в упаковке.

Таблица 3. – Контрольные точки технологического процесса получения антисептических ЛС, установленные в лабораторных условиях

Контроль- ная точка	Объект контроля и контролируемый показатель	Метод контроля	НД для проверки
ВР – Вспомогательные работы			
1.1	Производственные и вспомо- гательные помещения – ми- кроклимат: температура, относительная влажность воз- духа, скорость движения воз- духа Очистка воздуха	Прибор комбинирован- ный «ТКА-ПКМ» (мо- дель 60) термоанемо- метр + измеритель тем- пературы и относитель- ной влажности воздуха Рециркулятор РВБУ «Витязь»	СанПиН 85 [16]
1.2	Подготовка персонала к работе		СанПиН 85 [16], Постановление МЗ РБ № 154 [17]
1.3	Качество бриллиантового зе- лёного, йода кристаллическо- го, хлоргексидина биглюконо- та	Химический (качествен- ный)	Бриллиантовый зелёный – НД РБ 0384С – 2008, йод кристаллический – НД РБ 0492С – 2006, хлоргексидина биглюко- нат – НД РБ 8293-2016
1.4	Качество воды очищенной	Химический (качествен- ный и количественный)	ГФ РБ, стр.309 [11]
1.5	Объемная доля спирта этилового марки «Люкс»	Пикнометрический	ГФ РБ, ст. 2.2.5 [11]
1.6	Стеклянные контейнеры – ка- чество обработки	Визуальный	ГФ РБ, ст. 3.2.1 [11]
ТП – Технология получения			
1.1	Объемная доля спирта этилового 72,0 об/об %	Пикнометрический	ГФ РБ, ст. 2.2.5 [11]
1.2	Точность отмеривания	Физический	Лабораторный регламент
1.3	Прозрачность	Визуальный	ГФ РБ, ст. 2.2.1 [11]
Стандартизация			
1.1	Описание	Органолептический	ГФ РБ, ст. 2.2.1, 2.2.2, 2.3.4 [11]
1.2	Микробиологическая чистота	Микробиологический	ГФ РБ, ст. 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4 [11]
1.3	Объемная доля спирта этило- вого 72,0 об/об %	Пикнометрический	ГФ РБ, ст. 2.9.10 [11]
1.4	Количественное содержа- ние йода кристаллического («Витасепт-СКИ»), бриллиантового зелёного («Витасепт-СКЗ»), хлоргексидина биглюконата («Витасепт-СКО», «Витасепт- СКО-А»)	Титриметрический Титриметрический Спектрофотометриче- ский	Йод кристаллический - ГФ РБ, ФС.2.2.0007.15 [12], бриллиантовый зелёный – ГФ РБ, ФС.2.1.0008.15 [12], хлоргексидина би- глюконат – ГФ РБ, ст. 2.2.25 [11]
1.5	Объем содержимого	Физический	ГФ РБ, ст. 2.9.28 [11]
УМО Упаковка, маркировка			
1.1	Упаковка	Визуальный	ГФ РБ, 3.2.1 [11]
1.2	Маркировка	Визуальный	Постановление МЗ РБ № 81 [18]

Таблица 4. – Контрольные точки технологического процесса производства антисептических ЛС, установленные в промышленных условиях

Контроль-ная точка	Объект контроля и контролируемый показатель	Метод контроля	НД для проверки
ВР – Вспомогательные работы			
1.1	Качество приготовления дезинфицирующих и моющих растворов	Химический (качественный и количественный)	СанПиН № 85 [16]
1.2	Подготовка персонала к работе		ТКП 095-2017 (33050) [19], СанПиН № 85 [16]
1.3	Подготовка производственных и вспомогательных помещений и оборудования к работе	Помещения должны соответствовать требованиям GMP	ТКП 096-2017 (33050) [20]
1.4	Полимерные контейнеры – качество обработки (внешний вид)	Визуальный	ТКП 096-2017 (33050) [20]
1.5	Качество воды очищенной	Химический (качественный и количественный)	ГФ РБ, стр.309 [11]
1.6	Объемная доля спирта этилового марки «Люкс»	Пикнометрический	ГФ РБ, ст. 2.2.5 [11]
1.7	Качество бриллиантового зелёного, йода кристаллического, хлоргексидина биглюконата	Химический (качественный и количественный)	Бриллиантовый зелёный – НД РБ 0384С – 2008, йод кристаллический – НД РБ 0492С – 2006, хлоргексидина биглюконат – НД РБ 8293-2016
ТП – Технология производства			
1.1	Объемная доля спирта этилового 72,0 об/об %	Пикнометрический	ГФ РБ, ст. 2.2.5 [11]
1.2	Контроль работы технологического оборудования	Визуальный	ТКП 096-2017 (33050) [20]
Стандартизация			
1.1	Описание	Органолептический	ГФ РБ, ст. 2.2.1, 2.2.2, 2.3.4 [11]
1.2	Микробиологическая чистота	Микробиологический	ГФ РБ, ст. 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4 [11]
1.3	Объемная доля спирта этилового 72,0 об/об %	Пикнометрический	ГФ РБ, ст. 2.9.10 [11]
1.4	Количественное содержание йода кристаллического («Витасепт-СКИ»), бриллиантового зелёного («Витасепт-СКЗ»), хлоргексидина биглюконата («Витасепт-СКО», «Витасепт-СКО-А»)	Титриметрический Титриметрический Спектрофотометрический	Йод кристаллический – ГФ РФ, ФС.2.2.0007.15 [12], бриллиантовый зелёный – ГФ РФ, ФС.2.1.0008.15 [12], хлоргексидина биглюконат – ГФ РБ, ст. 2.2.25 [11]
1.5	Объём содержимого	Физический	ГФ РБ, ст. 2.9.28 [11]
УМО Упаковка, маркировка			
1.1	Упаковка	Визуальный	ТКП 030-2017 (33050) [21], ТР ТС 005/2011 [22], ГОСТ 33756-2016 [23]
1.2	Маркировка	Визуальный	ТКП 030-2017 (33050) [21], ТР ТС 005/2011 [22], ГОСТ 33756-2016 [23]

На основании проведённого исследования разработана технологическая схема промышленного производства антисептических ЛС с контрольными точками.

На рисунке 1 представлена технологическая схема производства спиртового антисептического ЛС с бриллиантовым зелёным.

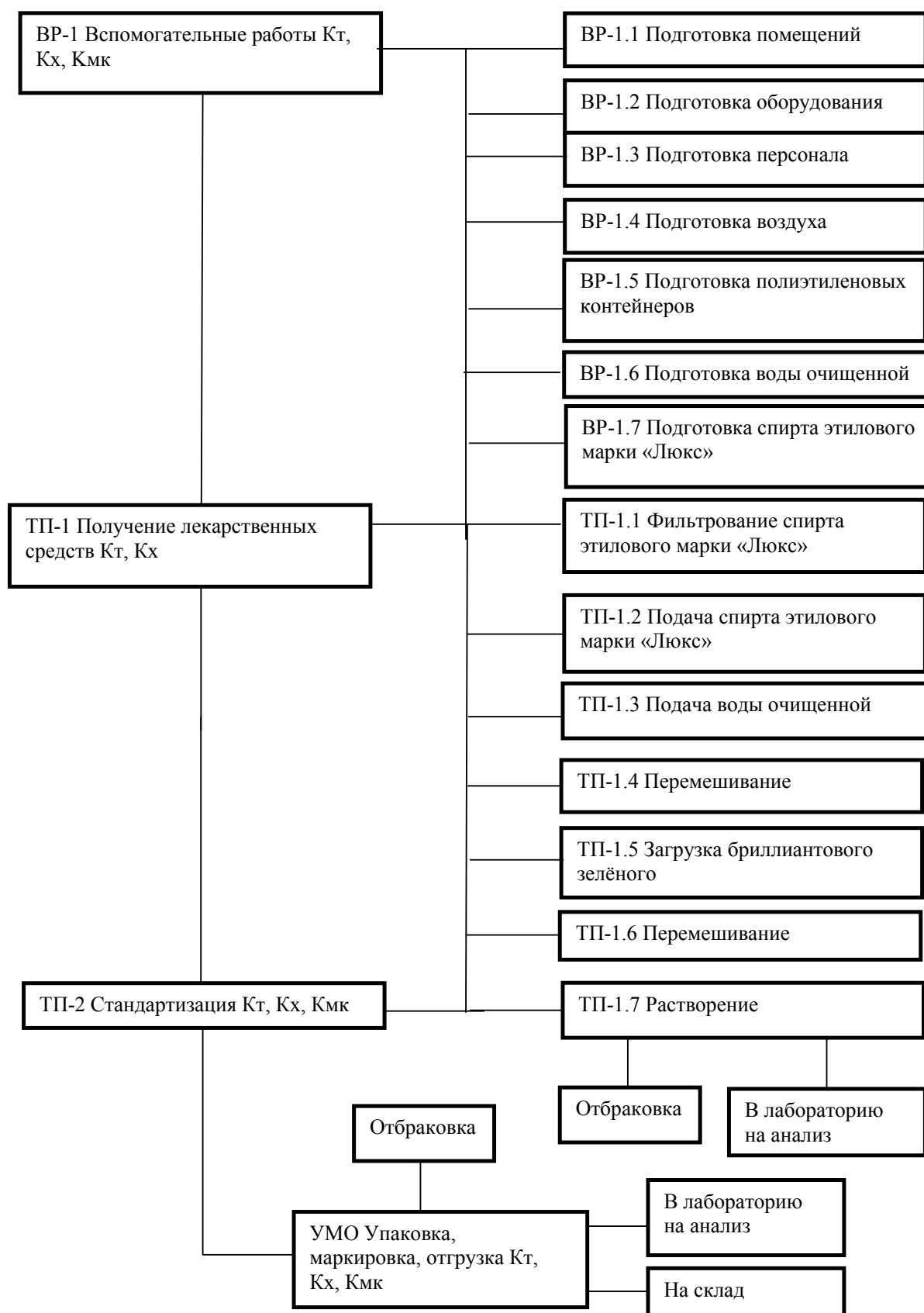


Рисунок 1. – Технологическая схема производства спиртосодержащих антисептических ЛС

В рамках масштабирования проведено категорирование технологических блоков по взрывоопасности, помещений по взрыво- и пожарной опасности, классификация взрывоопасных и пожароопасных зон и определены риски промышленного производства (таблица 5). Помещение производства лекарственных средств отнесено к 3 категории взрывоопасности. Согласно нормам пожарной безопасности Республики Беларусь склад сырья отнесен к помещению категории Д по взрывопожарной и пожарной опасности, помещения производства и тамбур отгрузки готового ЛС – к категории В1 [24]. Рекомендовано во избе-

жание попадания пламени и искр внутрь резервуара в конструкции предусмотреть совмещенный механический дыхательный клапан (СМДК) с пропускной способностью 25–50 м³/ч. СМДК регулирует давление паров в ёмкости в процессе перекачивания, а также при колебании температуры. Для непрерывного автоматического контроля взрывоопасных концентраций воздушных паров в воздухе открытых пространств и помещений рабочей зоны рекомендовано использование сигнализатора СТМ-10. Сигнализатор СТМ-10 информирует о превышении уже установленных пороговых значений.

Таблица 5. – Риски промышленного производства антисептических ЛС

Наименование мест особой опасности	Предельно допустимые значения параметров, отклонение от которых может привести к опасной ситуации	Характер опасности	Основные организационно-технические профилактические меры
1. Помещение производства антисептических лекарственных средств. 2. Помещение хранения готовой продукции. 3. Помещения хранения реактивов и фармацевтических субстанций.	Нижний предел взрываемости спирта этилового в % к объему воздуха – 3,6. Верхний предел взрываемости спирта этилового в % к объему воздуха – 17,7.	Создание взрывоопасной концентрации. Возможность воспламенения при наличии внешнего источника зажигания.	Производство антисептических ЛС в отдельном изолированном помещении. Герметичность оборудования и трубопроводов. Взрывобезопасное исполнение электропроводки, электрооборудования, вентиляционных установок. Защита от статического электричества. Постоянная работа вентиляционной системы. Установка кожуха на фланцевых соединениях и запорной арматуре трубопроводов, по которым транспортируется этиловый спирт и готовый продукт, их пломбирование. Наличие систем блокировок предельного уровня взрывоопасности. Проверка на работоспособность средств пожаротушения.
	ПДК в воздухе рабочей зоны паров: спирта этилового – 1000 мг/м ³ .	Неблагоприятное воздействие на организм человека вредных веществ 4 класса опасности.	Контроль за состоянием воздушной среды. Индивидуальные средства защиты. Постоянная работа вентиляционной системы. Аварийная вытяжная вентиляция, сблокированная с газоанализатором.

На этапе масштабирования нами были проведены сравнительные анализы лабораторных и опытно-промышленных серий (таблицы 6–10). Исследование показало, что по показателям качества (описание,

подлинность, количественное содержание, объём содержимого контейнера) разработанные антисептические лекарственные средства укладывались в заложенные нормативы.

Таблица 6. – Показатели качества антисептического ЛС «Витасепт-СКЗ»

Показатели качества	Критерии приемлемости	Лабораторные серии			Опытно-промышленные серии		
		1	2	3	1	2	3
Описание	Прозрачный раствор зеленого цвета с характерным спиртовым запахом	+	+	+	+	+	+
Плотность*	От 0,875 до 0,885 г/см ³	0,881	0,880	0,881	0,881	0,882	0,882
Количественное содержание, спирт этиловый**	От 70,0 до 74,0 об/об %	72,0	72,2	72,0	72,0	71,4	71,6
Количественное содержание, бриллиантовый зеленый***	От 0,08 до 0,12 г/дм ³	0,09	0,11	0,12	0,12	0,12	0,11
Объём содержимого	Не менее 1000,0 см ³	+	+	+	+	+	+

Примечание: «+» – соответствует. Сравнение лабораторных и опытно-промышленных серий: * – $p = 0,1573$, мощность = 100,00%, ** – $p = 0,1642$, мощность = 100,00%, *** – $p = 0,4795$, мощность = 100,00%.

Таблица 7. – Показатели качества антисептического ЛС «Витасепт-СКЗ-А»

Показатели качества	Критерии приемлемости	Лабораторная серия			Опытно-промышленная серия		
		1	2	3	1	2	3
Описание	Прозрачный раствор зеленого цвета с характерным спиртовым запахом	+	+	+	+	+	+
Плотность*	От 0,875 до 0,885 г/см ³	0,881	0,879	0,881	0,882	0,882	0,882
Количественное содержание, спирт этиловый**	От 70,0 до 74,0 об/об %	72,0	72,3	71,8	71,6	71,5	72,6
Объём содержимого	Не менее 1000,0 см ³	+	+	+	+	+	+

Примечание: «+» – соответствует. Сравнение лабораторных и опытно-промышленных серий: * – $p = 0,0593$, мощность = 100,00%, ** – $p = 0,7516$, мощность = 94,29%.

Таблица 8. – Показатели качества антисептического ЛС «Витасепт-СКИ»

Показатели качества	Критерии приемлемости	Лабораторная серия			Опытно-промышленная серия		
		1	2	3	1	2	3
Описание	Прозрачный раствор коричневого цвета с характерным спиртовым запахом	+	+	+	+	+	+
Плотность*	От 0,875 до 0,885 г/см ³	0,881	0,879	0,881	0,881	0,882	0,882
Количественное содержание, спирт этиловый**	От 70,0 до 74,0 об/об %	71,9	72,2	71,8	72,0	71,5	71,6
Количественное содержание, йод кристаллический***	От 4,8 до 5,2 г/дм ³	4,98	5,02	5,03	5,01	5,00	5,03
Объём содержимого	Не менее 1000,0 см ³	+	+	+	+	+	+

Примечание: «+» – соответствует. Сравнение лабораторных и опытно-промышленных серий: * – $p = 0,1573$, мощность = 100,00%, ** – $p = 0,2457$, мощность = 86,59%, *** – $p = 0,8615$, мощность = 95,89%.

Таблица 9. – Показатели качества антисептического ЛС «Витасепт-СКО»

Показатели качества	Критерии приемлемости	Лабораторная серия			Опытно-промышленная серия		
		1	2	3	1	2	3
Описание	Прозрачный бесцветный раствор с характерным спиртовым запахом	+	+	+	+	+	+
Плотность*	От 0,875 до 0,885 г/см ³	0,881	0,879	0,881	0,881	0,881	0,882
Количественное содержание, спирт этиловый**	От 70,0 до 74,0 об/об %	72,0	72,3	71,8	72,0	71,8	71,6
Количественное содержание, йод кристаллический***	От 4,8 до 5,2 г/дм ³	4,99	4,99	5,00	5,01	4,99	4,99
Объем содержимого	Не менее 1000,0 см ³	+	+	+	+	+	+

Примечание: «+» – соответствует. Сравнение лабораторных и опытно-промышленных серий: * – $p = 0,3017$, мощность = 100,00%, ** – $p = 0,2803$, мощность = 88,01%, *** – $p = 1,0000$, мощность = 100,00%.

Таблица 10. – Показатели качества антисептического ЛС «Витасепт-СКО-А»

Показатели качества	Критерии приемлемости	Лабораторная серия			Опытно-промышленная серия		
		1	2	3	1	2	3
Описание	Прозрачный бесцветный раствор с характерным спиртовым запахом	+	+	+	+	+	+
Плотность*	От 0,875 до 0,885 г/см ³	0,881	0,880	0,881	0,881	0,882	0,882
Количественное содержание, спирт этиловый**	От 70,0 до 74,0 об/об %	71,9	72,4	72,0	72,0	71,5	71,4
Количественное содержание, йод кристаллический***	От 0,9 до 1,1 г/дм ³	0,99	1,00	1,00	1,01	1,01	1,00
Объем содержимого	Не менее 1000,0 см ³	+	+	+	+	+	+

Примечание: «+» – соответствует. Сравнение лабораторных и опытно-промышленных серий: * – $p = 0,1573$, мощность = 100,00%, ** – $p = 0,1268$, мощность = 76,41%, *** – $p = 0,1573$, мощность = 100,00%.

По показателям качества опытно-промышленные серии статистически не отличались от лабораторных.

Таким образом, масштабирование технологии производства антисептических ЛС с малого объема (лабораторной серии) на опытно-промышленный объем (опытно-промышленная серия) обеспечил выпуск лекарственных средств с заданными характеристиками качества.

На ОАО «Бобруйский завод биотехнологий» был передан полный пакет документов: лабораторные регламенты, спецификации на промежуточный и готовый продукты, проекты фармакопейных статей.

Производителю ЛС предоставлена информация о сырье, промежуточных и готовых продуктах; технологическом процессе; стабильности ЛС; данные, полу-

ченные в процессе масштабирования; информация об упаковке продукта; перечень рекомендованного оборудования для промышленного производства; рекомендации по квалификации и валидации основных процессов и этапов производства; о контроле качества ЛС; информация в отношении промышленной безопасности, охраны труда и окружающей среды и другие данные, которые необходимы для успешного переноса и воспроизведения ЛС в условиях промышленного производства. Значительная часть перечисленных сведений изложена в лабораторных регламентах и в проектах фармакопейных статей.

С учетом лабораторных регламентов и результатов масштабирования технологического процесса на ОАО «Бобруйский завод биотехнологий» разработаны опытно-промышленные регламенты и получе-

ны опытно-промышленные серии спиртосодержащих антисептических ЛС для профилактической антисептики кожи, использованные для проведения стандартизации.

Разработанные нами инновационные спиртосодержащие антисептические ЛС «Витасепт-СКЗ», «Витасепт-СКЗ-А», «Витасепт-СКИ», «Витасепт-СКО», производимые ОАО «Бобруйский завод биотехнологий», широко используются в клинической практике для профилактической антисептики.

ВЫВОДЫ

В процессе масштабирования производства пяти антисептических ЛС на основе спирта этилового с бриллиантовым зелёным («Витасепт-СКЗ», «Витасепт-СКЗ-А»), хлоргексидина биглюконатом («Витасепт-СКО», «Витасепт-СКО-А»), йодом кристаллическим («Витасепт-СКИ») установлена возможность применения оборудования, выявлены параметры технологического процесса в лабораторных и промышленных условиях и риски производства спиртосодержащих антисептических ЛС в промышленных условиях. Изменение технологического процесса в связи с увеличением объёмов серий привело к изменению оборудования и аппаратурной схемы. Используемая для лабораторного изготовления антисептических ЛС магнитная мешалка заменена на смеситель, позволяющий осуществить перемешивание и растворение загруженных компонентов большого объёма (100–1000 л). Осуществлена частичная автоматизация производства (автоматическая подача воды очищенной, спирта этилового, дозирование средства в контейнер). Определено время перемешивания компонентов в смесителе: «Витасепт-СКЗ», «Витасепт-СКЗ-А» – 10 минут; «Витасепт-СКИ-А», «Витасепт-СКО», «Витасепт-СКО-А» – 30 минут; «Витасепт-СКИ» – 45 минут. Добавлена стадия фильтрования спирта этилового. Рекомендован порядок введения ингредиентов в раствор. Стекланные контейнеры заменены на полимерные. Проведено категорирование технологических блоков по взрывоопасности, помещений по взрыво- и пожарной опасности, классификация взрывоопасных и пожароопасных зон и определены риски промышленного производства.

Производителю ЛС предоставлены данные, которые необходимы для успешного переноса и воспроизведения ЛС в условиях промышленного производства. Трансфер технологии производства с малого объема лабораторной серии продукта на промышленный объем обеспечил выпуск спиртосодержащих антисептических лекарственных средств с заданными характеристиками качества.

SUMMARY

G. V. Adamenko

TRANSFER OF TECHNOLOGIES AND SCALING THE MANUFACTURING PROCESS OF ETHANOL-CONTAINING MEDICINES FOR PREVENTIVE ANTISEPTICS

The scaling of the technological process is developed from laboratory to experimental conditions for technology transfer from development to manufacture of five antiseptic medicines based on ethanol with brilliant green («Vitasept-SKZ», «Vitasept-SKZ-A»), chlorhexidine («Vitasept-SKO», «Vitasept-SKO-A») and crystalline iodine («Vitasept-SKI»). Within the scope of the scaling we studied: the possibility of using equipment in laboratory and experimental conditions; the change in the technological process and identification of its critical points. The process scaling made it possible to determine the optimal parameters of the technological process for the industrial manufacture of antiseptic medicines: mixing length, filtration of ethyl alcohol, the use of industrial equipment, automatic feeding of raw material and dosing of finished products, the use of polymer containers. As a result, the technological scheme was developed for the manufacture of ethanol-containing antiseptic medicines in industrial conditions. Comparison of experimental and laboratory series showed that the medicines obtained meet the established quality criteria.

Keywords: antiseptic medicines, scaling, transfer of technologies.

ЛИТЕРАТУРА

1. Масштабирование процесса производства раствора для инъекций на основе мелоксикама / Л. Г. Алмакаева [и др.] // Вестник фармации. – 2017. – № 3 (77). – С. 34–38.

2. Береговых, В. В. Перенос технологии при создании производства лекарственного препарата / В. В. Береговых, О. Р. Спицкий // Вестник РАМН. – 2013. – № 12. – С. 49–57.
3. Yogesh, S. W. The important role of technology transfer in pharmaceutical industry review / S. W. Yogesh, P. M. Sonali // World Journal of Pharmaceutical Research. – 2017. – № 6 (9). – P. 310–329.
4. John, R. M. Technology transfer in pharmaceutical industry / R. M. John // The Pharma Innovation Journal. – 2017. – № 6 (3). – P. 235–240.
5. Gupta, P. Technology Transfer in Pharmaceutical Industry- A Review. / P. Gupta, A. Agrawal // Article, International Journal of Universal Pharmacy And Bio Sciences. – 2013. – № 2 (2). – P. 95–98.
6. Popat, B. M. Technology transfer in pharmaceutical industry - A Review / B. M. Popat, S. V. Sangle // International Journal of Advances in Pharmaceutics. – 2017. – № 6 (1). – P. 1–7.
7. Береговых, В. В. Применение подхода, основанного на рисках, для определения критических факторов при переносе технологии при производстве лекарственных средств / В. В. Береговых, О. Р. Спицкий // Вестник РАМН. – 2014. – № 9–10. – С. 117–122.
8. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов / А. С. Гаврилов [и др.]; под общ. ред. А. С. Гаврилова // М.: «ГЭОТАР–Медиа». – 2010. – 624 с.
9. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм / И. И. Краснюк [и др.]; под общ. ред. И. И. Краснюка // М.: «ГЭОТАР–Медиа». – 2011. – 560 с.
10. Фармацевтическая технология / В. И. Погорелов [и др.]. – М.: Феникс, 2003. – 544 с.
11. Государственная фармакопея Республики Беларусь: разраб. на основе Европ. фармакопеи: в 2-х т. / под общ. ред. А. А. Шерякова. – Молодечно: Победа, 2012. – Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственных средств. – 1220 с.
12. Государственная фармакопея Российской Федерации / МЗ РФ. – XIII изд. – Т. 3. – Москва, 2015. – 1294 с.
13. Адаменко, Г. В. Технология получения комбинированного антисептического лекарственного средства «Витасепт-СКЗ» / Г. В. Адаменко, И. И. Бурак // Вестник фармации. – 2014. – № 1 (63). – С. 10–16.
14. Адаменко, Г. В. Технология получения комбинированного антисептического лекарственного средства «Витасепт-СКИ» / Г. В. Адаменко, И. И. Бурак // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 143–150.
15. Адаменко, Г. В. Технология получения и оценка качества комбинированного антисептического лекарственного средства «Витасепт-СКО» / Г. В. Адаменко, И. И. Бурак // Вестник фармации. – 2014. – № 3 (65). – С. 56–62.
16. Требования к условиям труда работающих и содержанию производственных объектов: Санитарные нормы и правила: утв. постановлением Министерства здравоохранения Респ. Беларусь, 08 июля 2016 г., № 85; введ. 01.08.2016 г. – Минск: Министерство здравоохранения Республики Беларусь, 2016. – 45 с.
17. Об утверждении Санитарных норм и правил «Санитарно-эпидемиологические требования для аптек» [Электронный ресурс]: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 1 октября 2012 г. № 154. – Режим доступа: <http://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/normativno-pravovaya-baza>. – Дата доступа: 02.12.2019.
18. Об утверждении Инструкции по оформлению лекарственных средств, изготовленных и фасованных в аптеках, и готовых лекарственных средств и фармацевтических субстанций, фасованных в аптеках и на аптечных складах [Электронный ресурс]: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 4 октября 2006 г. № 81. – Режим доступа: <http://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/normativno-pravovaya-baza>. – Дата доступа: 02.12.2019.
19. Производство лекарственных средств. Порядок подготовки персонала: ТКП 095-2017 (33050). – Введ. 01.04.2018. – Минск: Министерство здравоохранения Республики Беларусь, 2018. – 32 с.
20. Производство лекарственных средств. Порядок подготовки помещений и оборудования: ТКП 096-2017 (33050). – Введ. 01.04.2018 – Минск: Министерство здравоохранения Республики Беларусь, 2018. – 44 с.

21. Надлежащая производственная практика: ТКП 030-2017 (33050). – Введ. 19.06.2017. – Минск: Министерство здравоохранения Республики Беларусь, 2017. – 216 с.

22. О безопасности упаковки: ТР ТС 005/2011: принят 16.08.2011: вступ. в силу 01.07.2012 / Евраз. экон. комис. – М.: Совет ЕЭК, 2011. – 55 с.

23. Упаковка потребительская полимерная. Общие технические условия. Межгосударственный стандарт: ГОСТ 33756-2016. – Введ. 01.05.2017. – М.: Стандартиформ, 2019. – 39 с.

24. Категорирование помещений, зданий и наружных установок по взрывопожарной и пожарной опасности: ТКП 474-2013 (02300). – Введ. 29.01.2013. – Минск: Министерство по чрезвычайным ситуациям Республики Беларусь, 2013. – 53 с.

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра организации и экономики
фармации с курсом ФПК и ПК,
тел. раб.: +8 0212 60 14 08,
Адаменко Г. В.

Поступила 15.01.2020 г.